

To Be Mailed

10/812,544

⑬ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-122671

⑤ Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	④ 公開 昭和62年(1987)6月3日
A 61 L 31/00		6779-4C	
A 61 K 31/725	ABL	7252-4C	
/(A 61 K 31/725		7252-4C	
31:70		7252-4C	審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)
33:00)			

⑥ 発明の名称 眼内手術用高粘性液の製造法

⑦ 特 願 昭60-263526

⑧ 出 願 昭60(1985)11月23日

⑨ 発 明 者	山 本 佑 二 郎	吹田市桃山台1-1 C5-305
⑩ 発 明 者	栗 田 隆	尼崎市塚口町1丁目22番地の1
⑪ 発 明 者	寺 山 日出男	伊丹市春日丘2丁目136番地の3
⑫ 出 願 人	千寿製薬株式会社	大阪市東区平野町3丁目6番地の1

明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

1. 発明の名称

眼内手術用高粘性液の製造法

2. 特許請求の範囲

塩類および(または)糖類を含有する緩衝液中にヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび(または)ヒアルロン酸塩を溶解せしめ、これに炭酸または炭酸水素のアルカリ金属塩の水性溶液を加えたのち、pHを6ないし8に調整することを特徴とする眼内手術用高粘性液の製造法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は眼内手術用高粘性液の製造法に関する。

(従来の技術)

眼内手術用高粘性液としては、リン酸緩衝液にヒアルロン酸ナトリウムを溶解したものが広く使用されているが、その価格は必ずしも安価ではなく、それと同効の代替品が求められていた。

一方、カルシウムイオンおよびマグネシウムを含有する緩衝液にヒドロキシプロピルメチルセル

ロース(以下「HPMC」と略称する)を溶解せしめてなる高粘性液が眼内手術用高粘性液として使用されている。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明者らの研究により、HPMCおよび(または)ヒアルロン酸ナトリウムをブドウ糖および炭酸水素イオンを含有する緩衝液中に溶解させた眼内手術用高粘性液が既知の同目的の高粘性液に比してきわめて有用なことが分かった。しかし、このような高粘性液を製造しようとする、HPMCおよび(または)ヒアルロン酸ナトリウムを溶解させるに際して炭酸水素イオンの含量が極端に低下し、場合によってはそのすべてが分解してしまい、目的物中の炭酸水素イオン濃度が不充分となることが分かった。

(問題点を解決するための手段)

本発明に用いられる緩衝液としては、種々の塩類を用いて調製された房水様の組成を有する緩衝液が使用されうる。たとえば、ナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカ

リ土類金属のハロゲン化物、硫酸塩、硝酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩等が適宜に混合して用いられ、眼内房水に類似する液性、濃度を有するように調製するのが望ましい。すなわち、塩類濃度は約0.8～1.2 W/V%、好ましくは0.9～1.1%程度、液性は約6～8、好ましくは中性付近がよい。具体的には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸マグネシウム、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウム等を総濃度1 W/V%程度となるように溶解して得られる緩衝液等が用いられる。この緩衝液には、必要に応じて糖類を含有せしめてもよい。糖類としては、たとえばブドウ糖、キシリトール等が用いられ、その濃度は0.1ないし0.2 W/V%程度であることが望ましい。

本発明においては、まず上記のような緩衝液にHPMCおよび(または)ヒアルロン酸塩が溶解せしめられる。HPMCおよびヒアルロン酸塩は最終製品の粘度が1000ないし10000センチポイズ程度になる量を溶解せしめられる。具体

3

添加の際の液温は、好ましくは20℃以下、少なくとも室温以下とするのがよい。添加はなるべく徐々に行うようにし、のち充分にかきまぜて均一化するのが望ましい。ついで炭酸水素イオン含有水溶液を添加して得られた高粘性液の液性の調整が行われる。液性の調整は、液をかきまぜながら塩酸、水酸化ナトリウム等の通常液性の調整に用いられる試薬をかきまぜながらpHが約6ないし8程度に調整なるまで添加して行うのがよい。

このようにして得られた高粘性液は眼内手術用に適当な粘度、すなわち1000ないし10000センチポイズ前後の粘度を有し、しかも組成を適当に選ぶことにより眼内手術時に有効に使用することができる。

#### (作 用)

上記のような手段によって得られる眼内手術用高粘性液は、その成分中の炭酸水素イオンが安定に有効濃度に保持されており、アンプル、バイアル等の容器中に封入して長期間にわたって保存が可

5

的には約0.5ないし5.0 W/V%程度、好ましくは1.0ないし2.0 W/V%の濃度となるように添加するのがよい。HPMCを緩衝液中に分散せしめるにあたっては適当に加温して行うのがよい。分散に際しての液温は70～90℃付近とするのが望ましく、通常75～85℃程度で行われる。分散せしめるにあたっては、HPMCを可及的少量ずつ充分な攪拌下に添加分散せしめるのがよい。

本発明においては、HPMC溶解液に炭酸水素イオンを含有する水溶液が添加される。該水溶液中の炭酸水素イオン源としては、たとえば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩または炭酸水素塩を用いるのがよい。炭酸水素イオンを含有する水溶液は炭酸塩または炭酸水素塩を少量の水に溶解して調製するのがよい。炭酸水素イオンを含有する水溶液には本発明の目的に反しないかぎり、通常用いられる他の成分を含有せしめてもよい。さきの緩衝液に炭酸水素イオンを含有する水溶液を添加するにあたっては、緩衝液の液温が高くない状態で行うのがよい。

4

能であり、用に応じて眼内手術に有効に使用できる。

#### (実施例)

##### 実施例1

塩化ナトリウム0.7 g、塩化カリウム0.04 g、硫酸マグネシウム0.03 g、ブドウ糖0.15 g、酢酸ナトリウム0.06 g、クエン酸ナトリウム0.1 gおよび塩化カルシウム0.02 gを滅菌精製水75 mlに溶解し、これに約80℃に加温してかきまぜながらHPMC 2 gを少量ずつ添加して十分に溶解させた。冷後炭酸水素ナトリウム0.2 gを20 mlの滅菌精製水に溶解して得られる溶液を上記に加え、均一な液とし、かきまぜながら少量の1規定塩酸を加えてpHを7.4に調整し、さらに滅菌精製水を加えて全量100 mlとし、加圧濾過したのち5 mlずつアンプルに分注、充填し、加温滅菌して眼内手術用高粘性液の製品を得た。

##### 実施例2

塩化ナトリウム0.7 g、塩化カリウム0.04 g、硫酸マグネシウム0.03 g、ブドウ糖0.15 g、

6

酢酸ナトリウム0.06g、クエン酸ナトリウム0.1gおよび塩化カルシウム0.02gを滅菌精製水75mlに溶解し、これにヒアルロン酸ナトリウム1gを室温で攪拌溶解させた。つぎに炭酸水素ナトリウム0.2gを20mlの滅菌精製水に溶解して得られる溶液を上記に加え、均一な液とし、かき混ぜながら少量の1規定塩酸を加えてpHを7.4に調整し、さらに滅菌精製水を加えて全量100mlとし、加圧濾過したのち5mlずつアンプルに分注、充填し、加温滅菌して眼内手術用高粘性液の製品を得た。

## (発明の効果)

本発明の方法によって、HPMCおよび(または)ヒアルロン酸塩を塩類および(または)糖類を含有する水性溶液中に溶解させた眼内手術用高粘性液に炭酸水素イオンを安定に保持させることができ、眼内手術時の角膜障害の防止に極めて有効な高粘性液を得ることができる。

特許出願人 千寿製薬株式会社

7

## 手続補正書〔方式〕

昭和61年6月2日

特許庁長官 殿

## 1. 事件の表示

昭和60年特許願第263526号

## 2. 発明の名称

眼内手術用高粘性液の製造法

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市東区東船場3丁目6番地の1

名 称 千 壽 製 薬 株 式 有 限 公 司

代 表 者 田 祥 二

## 4. 補正命令の日付

自 発

## 5. 補正の対象 明細書

## 6. 補正の内容

願書に最初に添付した明細書の浄書

## 7. 添付書類の目録

(1) 明細書(内容に変更なし)

1通

## 手続補正書(自発)

昭和61年3月27日

特許庁長官 殿

## 1. 事件の表示

昭和60年特許願第263526号

## 2. 発明の名称

眼内手術用高粘性液の製造法

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市東区東船場3丁目6番地の1

名 称 千 壽 製 薬 株 式 有 限 公 司

代 表 者 田 祥 二

## 4. 補正命令の日付 自 発

## 5. 補正により増加する発明の数 0

## 6. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の欄

## 7. 補正の内容

(1) 明細書第3頁第6～7行の「0.9～1.1%程度、液性は約6～8」を「0.9～1.1W/V%程度、pHは約6～8」と補正する。

(2) 明細書第5頁第6行の「がが行われる。」を「が行われる。」と補正する。

